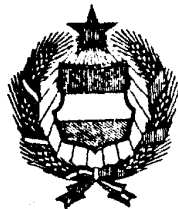


SZABADALMI LEÍRÁS

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

(11)

189 371

B

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO,

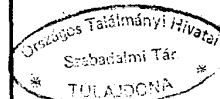
COTF 9/65

A bejelentés napja: (22) 83.11.25. (21) (4053/83)

A bejelentés elsőbbsége: (33) FR:
(32) 82.11.25.
(31) (82 19 786)

A közzététel napja: (41) (42) 85.01.28.

Megjelent: (45) 1989. 03. 14.



Feltaláló(k): (72) LABARRE Jean-Francois, vegyészmérnök,
Toulouse, GUERCH Guy, vegyészmérnök,
Castanet, LEVY Gaston, vegyészmérnök,
Balma, SOURNIES Francois, vegyészmérnök
Ramonville, FR

Szabadalmas: (73)

Centre National, de la Recherche
Scientifique, Párizs, FR

(54)

Eljárás új triciklofoszfazén származékok és ezeket hatóanyagként
tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására

(57)KIVONAT

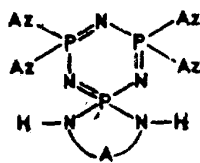
A találmány tárgya eljárás új, (I) általános képletű
vegyületek – a képletben

Az jelentése 1-aziridinil-csoport,

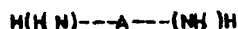
A jelentése egyenes- vagy elágazóláncú 1-5 szén-
atomos alkilénlánc, valamint a hatóanyagként (I)
általános képletű vegyületet tartalmazó tumorelleses
hatású gyógyászati készítmények előállítására.

Az (I) általános képletű vegyület előállítására

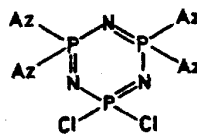
a) (II) általános képletű poliamint (III) általános kép-
letű geminálisan diklórozott vegyülettel – a he-
lyettesítők jelentése a fentiekben az (I) általános
képletű vegyületre megadott – reagáltatnak vagy
b) feleslegben lévő aziridint (IV) általános képletű
vegyülettel – a helyettesítők jelentése a fentiek-
ben az (I) általános képletű vegyületre megadott
– reagáltatnak,



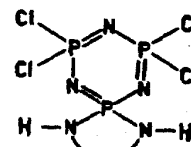
(I)



(II)



(III)



(IV)

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű új vegyületek valamint ezeket hatóanyagként tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására.

Először 1979-ben ismertették számszerűen az $N_3P_3Az_6$ képletű hexaziridino-ciklotrifoszfazén P388 és L1210 leukémia sejtekre és BDA/2 nőstény egerekbe bőr alá beültetett B16 melanoma sejtekre in vivo kifejtett tumorgátló hatását (lásd a J-F. Labarre, J-P. Faucher, G., Levy, F. Sournies, S. Cros és G. Francois, Europ. J. Cancer 15, 637 (1979) szakirodalmi helyen).

Ezt követően az EORTC Laboratórium bizonyította, hogy a vegyület a fenti aktivitást jelentős mértékben 18 más daganatra is kifejti, ezek között például a bélrák 2-26-os sejtvonala, a tüdő Lewis rákra, a P815 mastocytomára, a mellrák 16-os sejtvonala, az ependymoblastromára és a Yoshida szarkomára.

A vegyületet (melynek EORTC kódjelzése: MYKO 63, és a továbbiakban a leírásban így jelöljük) egészen kimutatott szélesspektrumú tumorelles aktivitása és ezzel párosuló alacsony mutagén hatása alkalmassá tette arra, hogy humán célú, klinikai kezelésre alkalmas gyógyszer fejlesszenek ki belőle.

Azonban hamarosan kiderült, hogy a MYKO 63 5 Q3D vagy 5 Q4D típusú injekciósorozatként alkalmazva gondot okozó kumulatív toxikus hatást mutat. Eszerint a MYKO 63 olyan tumorelles anyag, melynek mind a daganatra való hatáskinetikája, mind kiürülési sebessége hosszú.

A MYKO 63 ezen hátrányainak kiküszöbölésére hasonló szerkezetű származékait fejlesztették ki, azaz a ciklodifoszfatiázéneket, melyek képlete $(NPaz_3)_2NSOX$, ahol a továbbiakban ha $X=F$: SOF, ha $X=Ph$: Sophi, ha $X=Az$: SOAz jelöléseket használunk a vegyületekre.

Az SOF, Sophi, de különösen az SOAz jelentős aktivitással bírnak, egy injekció hatását figyelembevéve lényegében a MYKO 63-mal azonos aktivitásúak, de még a O3D és O4D kezeléseknél sem mutatnak kumulatív toxikus hatást.

Az SOAz jelenleg a humán klinikai alkalmazás 2. szakaszában van.

Az eddigiekben, különösen az SOAz esetében, ismertett sikerek ellenére – mely sikerek a MYKO 53 farmakokinetikai jellemzőinek javítását jelentik azáltal, hogy gyűrűjében egy foszforatomot kénatommal helyettesítettek – tény, hogy a terápiás aktivitást kifejtő SOAz dózis igen magas – az allopatias tartományba esik –, ezen kívül a beinjektált hatóanyag jelentős része, 40%-a az injektálást követő 12 órán belül változtatás nélkül távozik a beteg vizeletével. Ez a tény azt bizonyítja, hogy a beinjektált SOAz-nak csak egy része jut el a tumorhoz és a gyógyszer fölöslegesen nagy mennyisége nem fejt ki hatását.

Találmányunk tárgya a fenti hiányosságok kiküszöbölésére olyan eljárás, mely új (I) általános képletű vegyületek előállítására szolgál. Ezek a vegyületek a malignáns sejtbe jobban be tudnak hatolni az ismerteknél, ezáltal megnövekszik a tumort elérő aktív vegyület mennyisége.

Az (I) általános képletben

Az jelentése I-aziridinil-csoport,

A jelentése egyenes- vagy elágazó lánc.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek közel különösen előnyös az (I) általános képletű vegyület, ahol n értéke 2, 3, 4 vagy 5.

Azt az (I) általános képletű vegyületet, melyben n értéke 3 a továbbiakban SPIRODIAM 3 névvel, amelyben n értéke 4 SPIRODIAM 4 névvel jelöljük.

A találmány szerint az (I) általános képletű vegyületet

a) (II) általános képletű poliamin és (III) általános képletű geminálisan diklórozott vegyület – ahol a helyettesítők jelentése az (I) általános képletre megadott – reagáltatásával vagy

b) feleslegben lévő aziridin és (IV) általános képletű vegyület – ahol a helyettesítők jelentése az (I) általános képletre megadott – reagáltatásával állítjuk elő.

A (III) általános képletű vegyületet esetenként MYCLAZ névvel is jelöljük.

A (III) és (IV) általános képletű vegyületek az $N_3P_3Cl_6$ képletű hexaklór-származékból állíthatók elő, azt aziridinnel reagáltatva a (III) általános képletű vegyületet vagy (II) általános képletű vegyülettel reagáltatva a (IV) általános képletű vegyületet nyerjük.

Ezeket a reakciókat előnyösen hidrogén-kloridot megkötő anyag jelenlétében végezzük, ez az anyag előnyösen az alagyűrűvel reakcióba nem lépő amin, mint a terciér aminok, például trialkil-amin vagy a reagenst a sztöchiometrikusan szükséges mennyiséghez képest feleslegben alkalmazzuk.

Ennek megfelelően a reakció második lépésében, melyben a (III) vagy (IV) általános képletű vegyületet (I) általános képletű vegyületté alakítjuk, ha az első lépést reagensfelesleggel vittük végbe, (III) általános képletű vegyület esetén több mint 2 : 1 arányú, (IV) általános képletű vegyület esetén több mint 4 : 1 arányú feleslegben alkalmazzuk, a reagenst, míg savmegkötő anyag alkalmazása esetén a (III) általános képletű vegyület mellett 1 : 1 arányban, a (IV) általános képletű vegyület mellett 2 : 1 arányban alkalmazzuk a reagenst.

Ezeket a reakciókat előnyösen oldószerben, például éterben vagy halogénezett oldószerben vagy ilyen oldószerek elegyében, például 60–80°C forráspontú petroléter és metilén-klorid 4 : 1 arányú elegyében, előnyösen –20°C és +20°C közötti hőmérsékleten, például 0°C-on, közömbösáztatmoszférában, például nitrogén- vagy argonáztatmoszférában hajtjuk végre.

A találmány szerinti eljárásban alkalmazható poli-aminok között megemlíthető a propilén-diamin, a putreszcín és a kadaverin, melyekkel az (I) általános képletű vegyületek állíthatók elő.

Az (I) általános képletű vegyületek ismert módszerekkel, például oldószeres extrahálással; kristályosítással, folyadékfázisú kromatográfiával és nagynyomású folyadékkromatográfias eljárással tisztíthatók.

A találmány szerinti eljárásban alkalmazott kiindulási anyagok előállítására szolgáló eljárásokat többek között a következő szakirodalmi közleményekben ismertetik:

a) gem- $N_3P_3Az_4Cl_2$ előállítása,

– A. Kobayashi, L. A. Chasin és L. B. Clapp: Inorg. Chem., 2 212 (1963),

– R. Ratz, E. Kober, C. Grundmann és G. Ottmann: Inorg. Chem., 3 757 (1964) és 3 197 464. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás

1965. július 27.),

– G. Guerch, J-F. Labarre, F. Sournies, M. Manfait, F. Spreafico és S. Filippeschi: Inorg. Chim. Acta, 66, 175–183 (1982) és

b) spiro $N_3P_3Cl_4$ (POLYAM $_{m,n}$) vegyületek előállítása:

– M. Becke-Goehring és B. Boppel: Z. Anorg. Allg. Chem., 322, 239 (1963),

– S. S. Krishnamurthy, K. Ramachandran, A. R. Vasudeva Murthy, R. A. Shaw és M. Woods: Inorg. Nucl. Chem. Lett., 13 407 (1977),

– G. Guerch, M. Graffenil, J-F. Labarre, R. Enjalbert, R. Lahana és F. Sournies: J. Mol. Struct., 85. 000 (1982),

– G. Guerch, J-F. Labarre, R. Roques és F. Sournies: J. Mol. Struct., 85 000 (1982).

A találmány tárgyát képezi még olyan gyógyászati készítmények, különösképpen parenterális gyógyászati készítmények előállítására szolgáló eljárás, melyek hatóanyagként legalább egy, a találmány szerinti eljárással előállított vegyületet tartalmaznak.

A parenterális készítmények közül megemlítjük az injekciós készítményeket, elsősorban az intraperitoneális és intravénás injekciós készítményeket, bár más készítmények például pirulák is használhatók. Mivel a szóbanforgó termékek általában jól oldódnak vízben, a gyógyászati készítményekben előnyösen valamely vizes oldatot, például fiziológiás nátrium-klorid-oldatot alkalmazunk hordozóanyagként. Természetesen vízben rosszul oldódó anyagok készítménnyé alakítása esetén használhatunk a pH állandó értéken tartására valamely puffert, vagy ahol ez szükséges nemvizes oldószert, például valamely észtert, alkoholt, polialkoholt vagy emulgeálószerrel elegyített olajokat. Lehetséges még szuszpenziók, különösen hidroxipropil-cellulóz-oldatban lévő szuszpenziók, alkalmazása is.

Bár a találmány szerint előnyösen injektálható készítményeket állítunk elő, használhatók az emésztőrendszeren át ható, szublingvális, orális és végbélbe juttatandó készítmények is. Ezek a készítmények előállíthatók szilárd formában, például tabletták, ostyába zárt készítmények, pirulák, kapszulák vagy végbélkúpok formájában, valamint folyékony állapotban, például cseppek formájában vagy ampullába töltve.

Orális készítmények előállításakor ismert szilárd hordozókat, például zselatint, gumiarabikumot, laktózt, keményítőt, polialkilénlikolt vagy karboximetil-cellulózt alkalmazunk.

Végbélkúpok előállításához hordozóanyagként polietilénlikolt vagy lanolint alkalmazunk.

A találmány szerint előállított készítmények helyileg is alkalmazhatók, elsősorban kenőcs vagy gél formájában. Ezek a készítmények közömbös hordozóanyagot, például vazelint, polietilénlikolt vagy egyéb zsíros hordozóanyagot tartalmaznak, melyek a bőrfelület kezelésére alkalmasak. Tartalmazhatnak még ezek a készítmények a hatóanyagoknak a bőrbe való behatolását elősegítő szert is.

A találmány szerint előállított készítmény általában különféle segédanyagokat tartalmaz, például tartósítót, stabilizálót, nedvesítőt, emulgeáló-, állagkialakító- és szétesést elősegítő szereket, aromaanyagokat és színezékeket.

A találmány szerint előállított vegyületek kü-

lönösen aktívnak bizonyultak egyes tumorokkal szemben. Különösképpen aktívnak bizonyultak a P388 leukémia és a P815 mastocytoma tumorok ellen.

5 A fenti vegyületeket elsősorban injekciók, főleg intraperitoneális vagy intravénás injekciók formájában alkalmazzuk. Mivel a vegyületek vízben jól oldódnak az injekciós készítmények könnyen elkészíthetők. Az alkalmazott dózis természetesen minden esetben a kezelendő tumor fajtájától és a beteg általános állapotától függ. A dózis igen széles tartományban változhat, általában 1 mg/kg/nap és 100 mg/kg/nap közötti értékű. A napi dózis egy injekcióban vagy több injekcióban is beadható, utóbbi esetben az injekciók beadásának gyakorisága változhat.

A következőkben a találmány szerinti eljárás példák segítségével mutatjuk be. A példák nem korlátozó jellegűek.

20

1. Példa

Spiro $N_3P_3Az_4(NH-CH_2)_3-NH$ előállítása gem- $N_3P_3Az_4Cl_2$ vegyületből kiindulva

25 87,0 mmól frissen desztillált propilén-diamin ($H_2N-CH_2/3-NH_2$) 50 ml 4 : 1 arányú 60–80°C forráspontú petroléter, diklór-metilén elegyben (ezt az elegyet a továbbiakban S elegyként nevezzük) készült oldatát 2 óra alatt szobahőmérsékleten hozzácsépegtetjük 32,0 mmól gem- $N_3P_3Az_4Cl_2$ 150 ml S elegyben készült erőteljesen kevert oldatához. A keverést mágneses keverővel éjszakán át folytatjuk. A képződött propilén-diamin-hidrogén-kloridot kiszűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A reakció nyersterméke vékonyréteggromatográfiás vizsgálat során – eluensként metil-alkoholt alkalmazva – két foltot ad, melyek R_f értéke 0,17 és 0,68.

30

A nyersterméket 20 térfogat vízmentes széntetrakloridból kristályosítjuk át. Az oldatból az oldószer egy részét lepároljuk, a visszamaradó oldatot lehűtjük. Ily módon 80%-os hozammal kristályos terméket kapunk. A termék jellemzői: olvadáspont 134°C, $R_f = 0,68$.

40

Elemzési eredmények:

számított: C% = 35,20, H% = 6,44, N% = 33,59,

P% = 24,76,

talált: C% = 34,98, H% = 6,40, N% = 33,38,

P% = 24,59,

C% = 35,10, H% = 6,50, N% = 33,70,

P% = 24,83,

45

Tömegspektrum:

m/z 375 (M)⁺ 38,2%, 333 (M-1Az)⁺ 100%, 292

(M-2Az)⁺ 29,2%, 249 (M-3Az)⁺ 17,9% 208

(M-4Az)⁺ 12,9 % 304 ($N_3P_3Az_4$)⁺ 9,5%, 261

50

($N_3P_3Az_3$)⁺ 10,6% (220 ($N_3P_3Az_2$)⁺ 5,0%, 177

(N_3P_3Az)⁺ 3,3 % (135 (N_3P_3)⁺ 1,1%.

³¹P NMR spektrum CH_2Cl_2 -ben (85%-os foszfor-savhoz viszonyítva):

Az AX₂ spektrumban dublet 38,34 és 37,45 pp-nél és triplét 19,69, 18,80 és 17,91 ppm-nél, intenzitásuk aránya 2 : 1. J (P–P) = 32,36 Hz.

55

Infravörös spektrum (cm⁻¹) (KBr-ban):

3360 w, 3255 m, 3050 w, 2985 m, 2958 w,

2925 vw, 2880 w, 2860 w, 1255 s, 1180 vs, 1160

m, 1150 m, 1080 s, 930 vs, 870 m, 840 m, 800 m,

60

703 s, 640 s, 510 s, 497 sh, 440 m.

A szerkezet Rtg-analízis alapján:

$P2_1$ (a 1ércsoport, $a = 18,369(3) \text{ \AA}$, $b = 9,715(1) \text{ \AA}$, $c = 9,722(2) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 94,79(1)^\circ$, $\gamma = 90^\circ$, $V = 1728,9(5) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$ (lásd az 1. és 2. ábrákat), $R = 0,047$.

Ez a szerkezet azt igazolja, hogy a spiro burok nem síkban helyezkedik el, míg az N_3P_3 gyűrű a kísérleti hiba határain belül szigorúan plánáris.

A 3. ábra ezenkívül azt a változást mutatja, amely a 4 aziridinil „lemez” szerkezetében megy végbe annak hatására, ha az $N_3P_3Az_4Cl_2$ képletű vegyület két klóratomot hordozó foszfóratómjára $(NH/CH_2)_3-NH$ -csoportot kapcsolva ez a foszfóratom a helyettesítővel gyűrűt alkot.

2. példa

$SpiroN_3P_3Az_4(NH/CH_2)_3-NH$ előállítás
 $spiroN_3P_3Cl_4(NH/CH_2)_3-NH$ képletű vegyületből
kiindulva

48,5 mmól frissen desztillált aziridin 35 ml S elegyben készült oldatát 2 óra alatt hozzácsépegtetjük 11,0 mmól $spiroN_3P_3Cl_4(NH/CH_2)_3-NH$ és 44,5 mmól Et_3N , 20 ml S elegyben készült oldathoz. A reagáltatást 0°C -on, közömbösáztatmoszférában, nitrogén- vagy argonatmoszférában, erőteljes keverés közben végezzük. Ezután a reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, majd szobahőmérsékleten még 24 órán át keverjük.

A képződött trietil-amin-hidrogén-kloridot kiszűrjük, majd a szűrletet vákuumban bepároljuk. A kapott nyertermék vékonyrétegekromatográfiásan 2 foltot ad, melyek R_f értéke 0,17 és 0,68.

A nyerterméket 20 térfogat szén-tetrakloridból kristályosítjuk át. Az oldatból az oldószert részben lepároljuk, majd az oldatot lehűtjük. Ily módon 87%-os hozammal nyerjük a kívánt kristályos terméket. A termék olvadáspontja: 134°C .

A kapott termék analitikai jellemzői azonosak az 1. példa szerinti eljárással előállított termék jellemzőivel.

3. és 4. példa

$SpiroN_3P_3Az_4(NH/CH_2)_4-NH$ előállítása

A cím szerinti vegyületet az 1. vagy 2. példa szerinti eljárással állítjuk elő, az 1. példa szerinti eljárásban propilén-diamin helyett putreszint, a 2. példa szerinti eljárásban $spiroN_3P_3Cl_4(NH/CH_2)_3-NH$ helyett $spiroN_3P_3Cl_4(NH/CH_2)_4-NH$ -t alkalmazunk.

A tiszta termékét mindkét eljárás esetén 90%-os vagy magasabb hozammal nyerjük.

A kapott vegyület analitikai jellemzői a következők:

Olvadáspont (korrígalatlan) 171°C .

Vékonyrétegekromatográfiás vizsgálat:

metil-alkohol/efuens alkalmazásával $R_f = 0,41$.

Elemzési eredmények:

számított: $C\% = 37,02$, $H\% = 6,73$, $N\% = 32,38$,
 $P\% = 23,87$,

talált: $C\% = 36,93$, $H\% = 6,70$, $N\% = 32,08$,
 $P\% = 23,75$,

$C\% = 37,10$, $H\% = 6,75$, $N\% = 32,47\%$,
 $P\% = 23,78$.

Tömegspektrum:

m/z 389 (M)⁺ 83,3%, 347 (M-1Az)⁺ 96,8%, 304 (M-2Az)⁺ 100%, 263 (M-3Az)⁺ 30,9%, 220 (M-4Az)⁺ 20,6%, 261 ($N_3P_3Az_3$)⁺ 36,5%, 177

(N_3P_3Az)⁺ 17,4%, 135 (N_3P_3)⁺ 3,9%.

Megjegyezzük, hogy az m/z 304 és 220 csúcsok tulajdoníthatók az ($N_3P_3Az_4$)⁺ és az ($N_3P_3Az_3$)⁺ résznek is, mivel a 2Az rész és a $(NH/CH_2)_4-NH$ tömege azonos, egyaránt 84.

^{31}P NMR spektrum CH_2Cl_2 -ben (85%-os foszforsavhoz viszonyítva)

Az AX₃ spektrumban dublet 38,74 és 37,77 ppm-nél, triplet 23,65, 22,68 és 21,71 ppm-nél, intenzitásuk aránya 2 : 1, J (P-P) = 35,29 Hz.

Infravörös spektrum (cm^{-1}) (KBr-ban)

3270 m, 3060 w, 2990 m, 2920 m, 2880 vw, 2865 s, 1230 s, 1190 vs, 1170 s, 1120 s, 1080 w, 1055 m, 955 m, 915 vs, 855 m, 845 m, 810 m, 720 w, 705 m, 690 m, 640 s, 525 w, 435 w.

Az előbbi példák kiindulási anyagai a következő közleményekben ismertett eljárásokkal vagy analóg eljárásokkal állíthatók elő:

gem- $N_3P_3Az_4Cl_2$:

– Y. Kobayashi, L. A. Chasin és L. B. Clapp: Inorg. Chem., 2, 212 (1963),

– R. Ratz, E. Kober, C. Grundmann és G. Ottmann, Inorg. Chem., 3, 757 (1964) és a 3 197 464. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás (1965. július 27.)

– G. Guérch, J-F. Labarre, F. Sournies, M. Manfait, F. Spreafico és S. Filippeschi: Inorg. Chim. Acta, 66, 175–183 (1982),

$SpiroN_3P_3Cl_4(NH/CH_2)_3-NH$.

– G. Guérch, M. Graffenil, R. Enjalbert, R. Lahana, J-F. Labarre és F. Sournies: J. Mol. Struct., 85, 000 (1982),

$SpiroN_3P_3Cl_4(NH/CH_2)_4-NH$:

– G. Guérch, J-F. Labarre, R. Roques, és F. Sournies: J. Mol. Struct. 85, 000 (1982).

35 Farmakológiai sajátosságok

Megvizsgáltuk az előzőekben említett vegyületek farmakológiai sajátosságait.

Elsősorban is azt találtuk, hogy az 1-4. példák szerint előállított két vegyület oldhatósága vízben egyaránt 20 g/l vagy ennél több, minek folytán belőlük vizes oldatban készíthető injekciós készítmény.

A vegyületek toxicitását Swiss vagy CD2F1 nőstény egereken vizsgáltuk.

A mortalitást, mely rendszeresen a szer beadását követő 5., 6. napon vált nyilvánvalóvá, a beadott dózis függvényében feljegyeztük és ebből számítottuk az LD₅₀ értéket, mely a maximális nem letális dózist jelenti. Az eredmények a vizsgálatba bevont egerek fajtájától függetlenek. Azt találtuk, hogy a

$spiroN_3P_3Az_4(NH/CH_2)_3-NH$ (továbbiakban: SPI-RODIAM 3) LD₅₀ értéke 75 mg/kg, és a $spiroN_3P_3Az_4(NH/CH_2)_4-NH$ (továbbiakban: SPI-RODIAM 4) LD₅₀ értéke 125 mg/kg.

Tumorellenes aktivitás

A tumorellenes aktivitás vizsgálatát az EORTC szkrinelő és farmakológiai csoportja (Milano, Istituto Mario Negri) végezte.

A vizsgálatok CD2F1 nőstény egereken folytak, ezeknek vagy egyetlen injekciót adtunk be (különböző dózisuakat) a tumor beültetését követő J + 1 napokon, vagy krónikus OID injekciósorozatot alkalmaztunk.

A kapott eredményeket az 1. táblázatban ismer-

tejük. A táblázatban

$$ILS \% = \frac{T - C}{C} = 100,$$

ahol T jelentése a kezelt egerek átlagos élettartama napokban kifejezve.

C jelentése a kontroll egerek átlagos élettartama napokban kifejezve,

LD₀ jelentése napi egy injekció minden n. napon J + 1 naptól kezdve, így például „5 injekció Q1D”, jelentése J + 1 és J + 5 nap között napi 1 injekció.

Az alábbiakban az 1. táblázatra vonatkozó lényeges megjegyzéseinket soroljuk fel:

1) A SPIRODIAM 3-t és a SPIRODIAM 4-t O1D injekciósorozatként eredményesen alkalmaztuk P388 leukémia és P815 mastocytoma sejtek kezelésére.

Ugyancsak hatásos volt az egy injekcióban beadott 100 mg/kg (az LD₀ érték 4/5-e) SPIRODIAM 4 P815 esetén.

2) Az előzőekben említett LD₀ érték tekintetbevételével úgy találjuk, hogy a két vegyület terápiás indexe (az LD₀ értéknek és annak a minimális dózisnak az aránya, mely jelentős ILS értéket, azaz például 25%-os ILS értéket vált ki) jóval 10 fölötti értékű. Az ilyen magas terápiás index egyedülálló a rákterápiában. Ez az érték azt jelenti, hogy a tumorelles hatása már egyetlen, az LD₀ érték 1/10-ét kitevő dózisu injekció hatására jelentkezik, és hogy n-szer ismételt krónikus Q1D injekciósorozattal már ilyen igen alacsony dózisok alkalmazásával is, a szer lehetséges mellékhatásait minimálisra csökkentve elérhető a gyógyító hatás.

3) A tumorra való hatás farmakológikája és a gyógyszer kiürülése a szervezetből különösen előnyösnek tűnik: P815 kezelésére alkalmazott 9 Q1D injekciósorozat, mely injekciónként 20 mg/kg SPIRODIAM 3-t vagy SPIRODIAM 4-t tartalmaz, azaz a 9 nap alatt a teljes dózis 180 mg/kg, semmiféle kumulatív toxikus hatást vagy erre utaló jelet nem okoz. Ez a dózis az említett szerek LD₀ értékének 2,4- illetve 1,5-szerese.

Hasonlóképpen, P388 kezelésében a szereket injekciónként 40 mg/kg dózisban 5 Q1D injekciósorozatban alkalmazva, azaz összesen az LD₀ érték 2,7- illetve 1,6-szorosát beadva sem jelentkezett kumulatív toxikus hatás.

4) A 4-9. ábrák az ILS-f (dózis) függvényt mutatják SPIRODIAM 3 vagy SPIRODIAM 4 egyszeri injekció vagy Q1D injekciósorozat P388 és P815 esetén történő alkalmazásakor. Az ábrákra vonatkozóan még a következőket jegyezzük meg:

a) SPIRODIAM 3-t vagy SPIRODIAM 4-t egyszeri injekciónként P388 esetén alkalmazva az ILS = f(dózis) függvény lineáris.

b) SPIRODIAM 3-t vagy SPIRODIAM 4-t egyszeri injekciónként P815 esetén alkalmazva az ILS = f(dózis) függvény exponenciális, hasonlóan ahhoz a függvényhez, melyet SOAz-t alkalmazva P388 esetén DBA/2 nőstény egerek alkalmazásával kapunk.

c) SPIRODIAM 3 és SPIRODIAM 4 Q1D injekciósorozatként P 388 és P 815 esetén alkalmazva lényegében lineáris ILS = f(dózis) függvényt ad.

5) Az alábbi eredményeket észleltük:

a) Prosztaták esetén:
9 Q1D injekciósorozat, injekciónként 30 mg/kg

T/C (%) SPIRODIAM 3: 158%,
SPIRODIAM 4: 154%.

- 5 b) Vese-rák esetén:
9 Q1D injekciósorozat, injekciónként 20 mg/kg SPIRODIAM 3 T/C (%) 223%,
9 Q1D injekciósorozat, injekciónként 10 mg/kg SPIRODIAM 4 T/C (%) 155%.
- 10 c) Bél-rák 26-os sejt-vonal esetén:
9 Q1D injekciósorozat, injekciónként 10 mg/kg SPIRODIAM 3 T/C (%) 132%,
9 Q1D injekciósorozat, injekciónként 20 mg/kg SPIRODIAM 4 T/C (%) 132%.
- 15 d) Lewis tüdő-rák esetén:
9 Q1D injekciósorozat, injekciónként 10 mg/kg SPIRODIAM 3 T/C (%) 43,7%,
a SPIRODIAM 4 csak a toxikus dózist megközelítő dózisban hatásos.

20 Eredményeinket összefoglalva megállapíthatjuk, hogy a SPIRODIAM 3 és a SPIRODIAM 4 egérkísérletben mind a terápiás indexet, mind az egerekbe beültetett tumor elleni aktivitást illetően kétségkívül felülmúlja a MYKO 63-at, a MYCLAZ-t és a SOAz-t.

25 Ez utóbbi állítást támasztjuk alá a 2. táblázat adataival, melyben összehasonlítjuk a MYKO 63, a MYCLAZ, a SOAz, a SPIRODIAM 3 és a SPIRODIAM 4 alkalmazásakor kapott ILS% értékeket, az összehasonlítás P388 és P815-n egyetlen tájékoztató beadásával történt, az alkalmazott dózis minden esetben az LD₀ érték azonos hányada.

30

1. Táblázat

	Tumor	Az adagolás módja (intrapertoneális injekció)	dózis (mg/kg/nap)	ILS %
35	P388	VEGYÜLET		
		1 J + 1 injekció	5	30
		SPIRODIAM 3 (4. ábra)	12,5	50
40			50	100
			100	(94)*
		5 Q1D injekciósorozat	2,5	45
			10	81
			20	150
			40	204
45		1 J + 1 injekció	12,5	50
		SPIRODIAM (5. ábra)	50	74
			100	103
		5 Q1D injekciósorozat (8. ábra)	2,5	50
			10	90
			20	155
50			40	210
	P815	1 J + 1 injekció	12,5	55
		SPIRODIAM 2 (6. ábra)	25	70
			50	150
			100	(95)*
55		9 Q1D injekciósorozat	1,25	50
			2,5	55
		9 Q1D injekciósorozat	5	105
			10	283
		1 J + 1 injekció	12,5	45
		SPIRODIAM 4 (7. ábra)	25	65
60			50	90

189 371

	100	535	
9 QID injekciósorozat	1,25	55	
	2,5	60	5
	5	110	
	10	160	
	20	300	

ú toxicitási ha
* toxicitási határérték 10

2. Táblázat

TUMOR	Beadás módja	LD ₀ hányada	ILS %				
			MYKO 63 LD ₀ : 40 mg/kg	MYCLaz LD ₀ : 24 mg/kg	SOAz LD ₀ : 210 mg/kg	SPIRODIAM 3 LD ₀ : 75 mg/kg	SPIRODIAM 4 LD ₀ : 125 mg/kg
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)
P 388	egy injekció J+1 napon	1/15	NS	NS	NS	30	55
		1/5	NS	NS	NS	50	—
		1/4	51	30	35	—	70
		1/2,5	—	—	—	—	—
		1/2	101	52	73	—	150
		1/1,5	—	—	—	100	—
		1/1,3	—	58	134	—	—
P815	egy injekció J+1 napon	1	tox.	68	196	—	—
		1/10	NS	NS	NS	—	55
		1/6	NS	NS	NS	55	—
		1/5	25	NS	36	—	65
		1/3	—	NS	—	70	90
		1/2,5	49	27	71	—	—
		1/1,25	—	47	—	—	535
1	tox.	58	79	—	—		
Egér fajtája		DBA/2 nőstény	CD2F1 hím	DBA/2 nőstény		CD2F1 nőstény	
Terápiás index	P388	5	4	4	~ 15	~ 15	
	P815	<5	2,5	5	> 6	~ 10	

NS = nincs szignifikáns aktivitás (ILS <25%) tox. = toxikus

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás új, (I) általános képletű vegyületek előállítására, e képletben

Az jelentése 1-aziridinil-csoport,

A jelentése egyenes- vagy elágazóláncú, 1-5 szénatomos alkilénlánc, azzal jellemelve, hogy

i) egy (II) általános képletű poliamint egy (III) általános képletű geminálisan diklórozott vegyülettel – a helyettesítők jelentése a tárgyi körben az (I) általános képletű vegyületre megadott – reagáltatunk vagy

ii) feleslegben lévő aziridint egy (IV) általános képletű vegyülettel – A jelentése a tárgyi körben az (I) általános képletű vegyületre megadott – reagáltatunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemelve, hogy a reakciót petroléter, metilén-klorid elegyben hajtjuk végre.

3. Az 1. vagy 2. igénypontok szerinti eljárás, azzal jellemelve, hogy a reakciót -20°C és $+20^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

4. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemelve, hogy a reakciót közöm-

bősgáz-atmoszférában hajtjuk végre.

40 5. Az 1–4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemelve, hogy poliaminként propilént-diamint, putreszcint vagy kadaverint alkalmazunk.

45 6. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemelve, hogy

a) valamely (III) általános képletű geminálisan diklórozott vegyületet propilén-diaminnal reagáltatunk a képletben Az jelentése az 1. igénypont szerinti vagy

50 b) feleslegben lévő sziridint A helyettesítőként propilén-csoportot tartalmazó (IV) általános képletű vegyülettel reagáltatunk,

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemelve, hogy

55 a) valamely (III) általános képletű geminálisan diklórozott vegyületet putreszcinnel reagáltatunk, a képletben Az jelentése az 1. igénypont szerinti vagy

b) feleslegben lévő aziridint A helyettesítőként butilén-csoportot tartalmazó (IV) általános képletű vegyülettel reagáltatunk.

60 8. Eljárás tumorelles hatású gyógyászati készítmények előállítására, azzal jellemelve, hogy

189 371

hatóanyagként az 1–7. igénypontok szerinti eljárás bármelyikével előállított (I) általános képletű vegyületet gyógyászati célra alkalmas hordozó- és/vagy

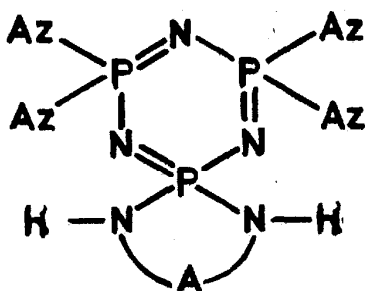
5

segédanyagokkal összekeverve gyógyászati készítménnyé alakítjuk.

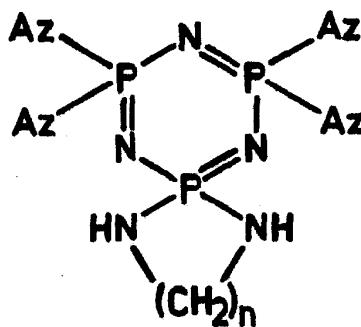
9 db rajz

Kiadja: Országos Találmányi Hivatal
Felelős kiadó: Himer Zoltán o.v.

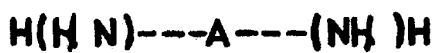
KÓDEX



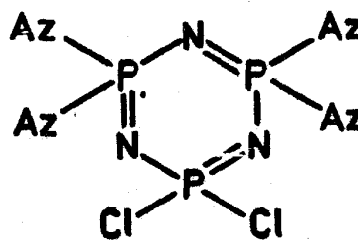
(I)



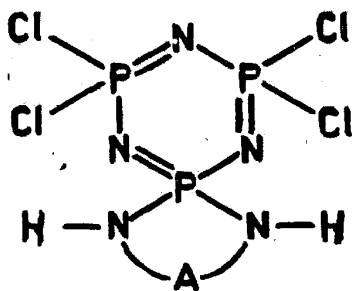
(I')



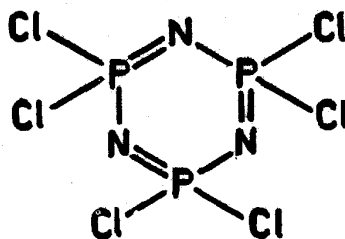
(II)



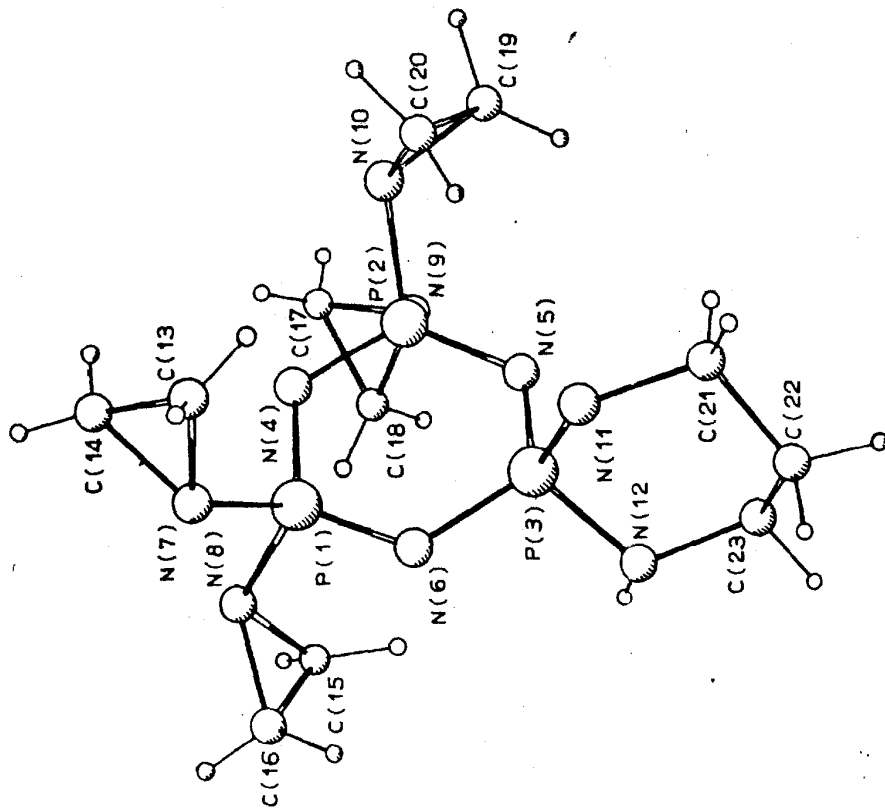
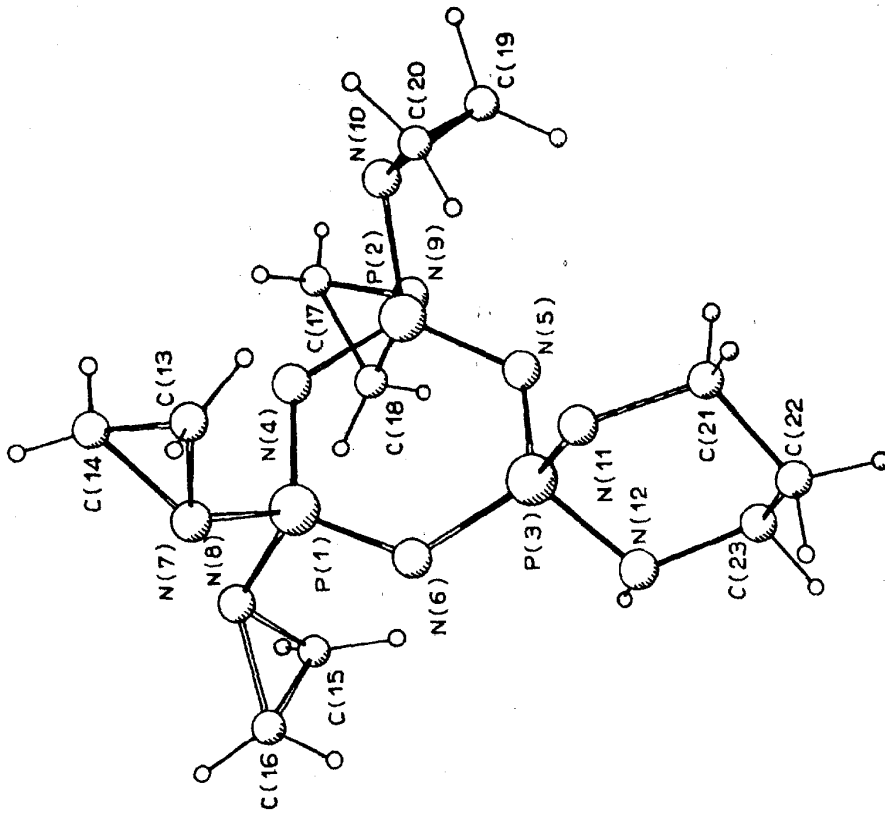
(III)



(IV)



(V)

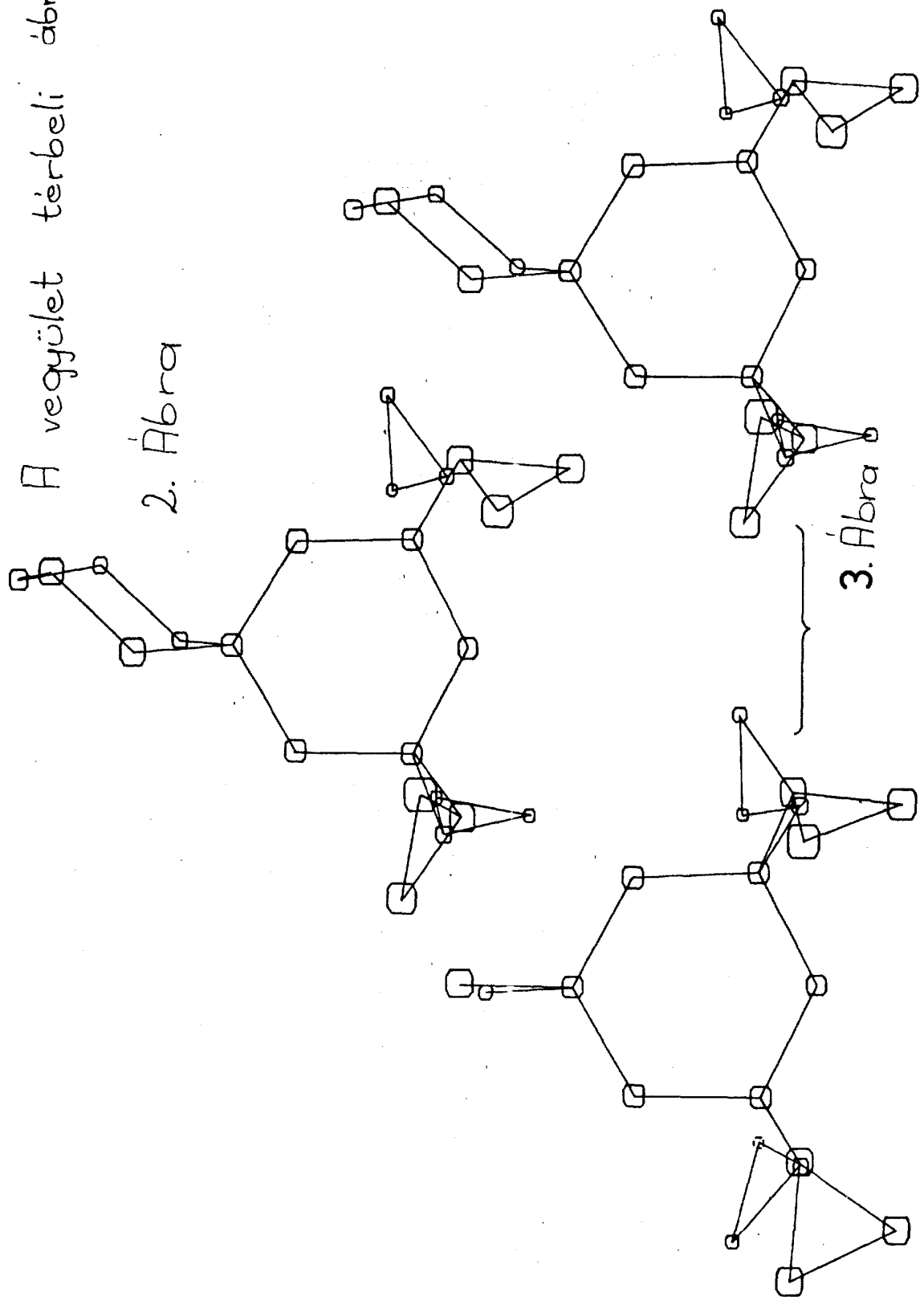


1. Ábra

A vegyület térbeli ábrázolása

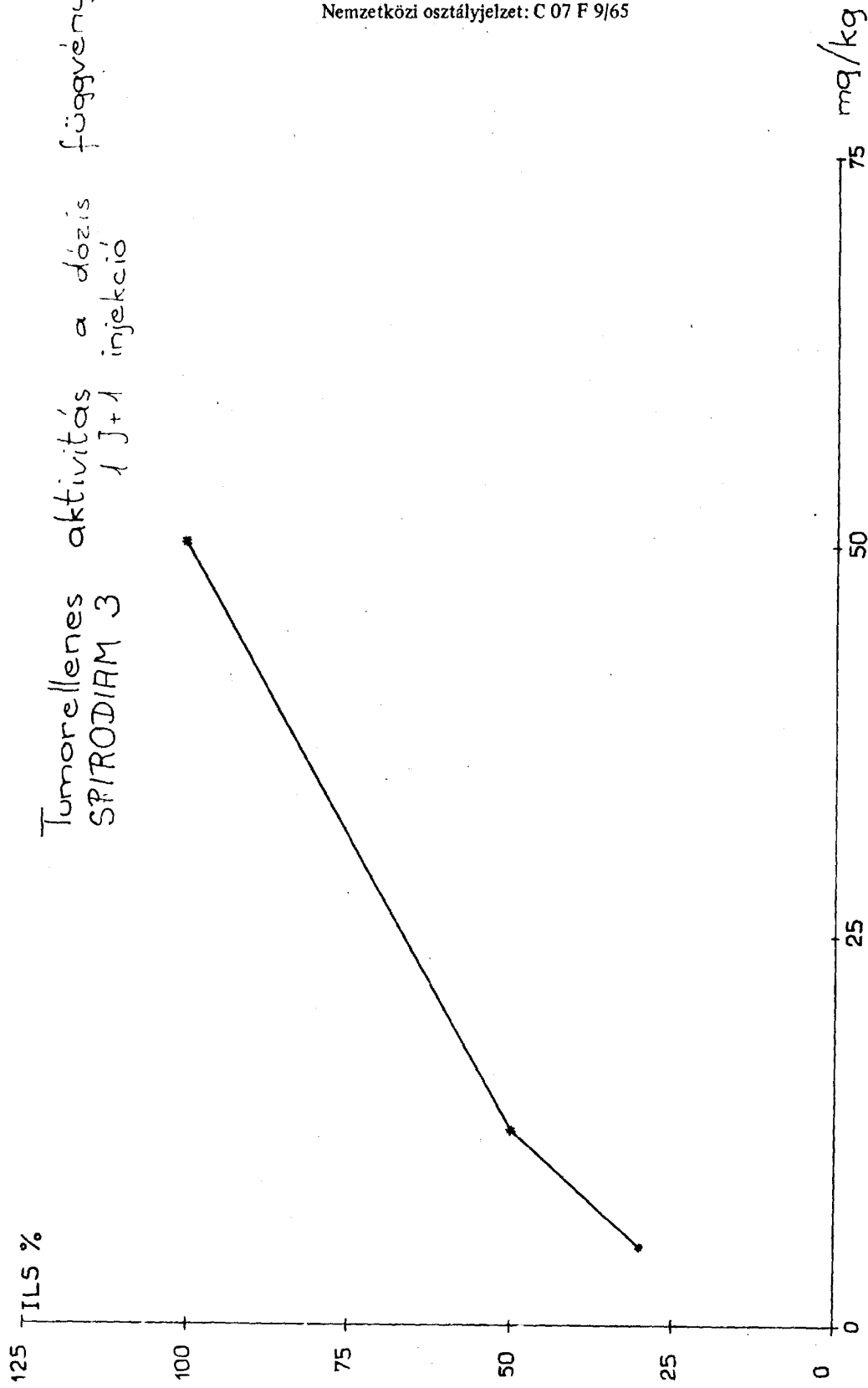
A vegyület térbeli ábrázolása

189.371
Nemzetközi osztályjelzet: C 07 F 9/65

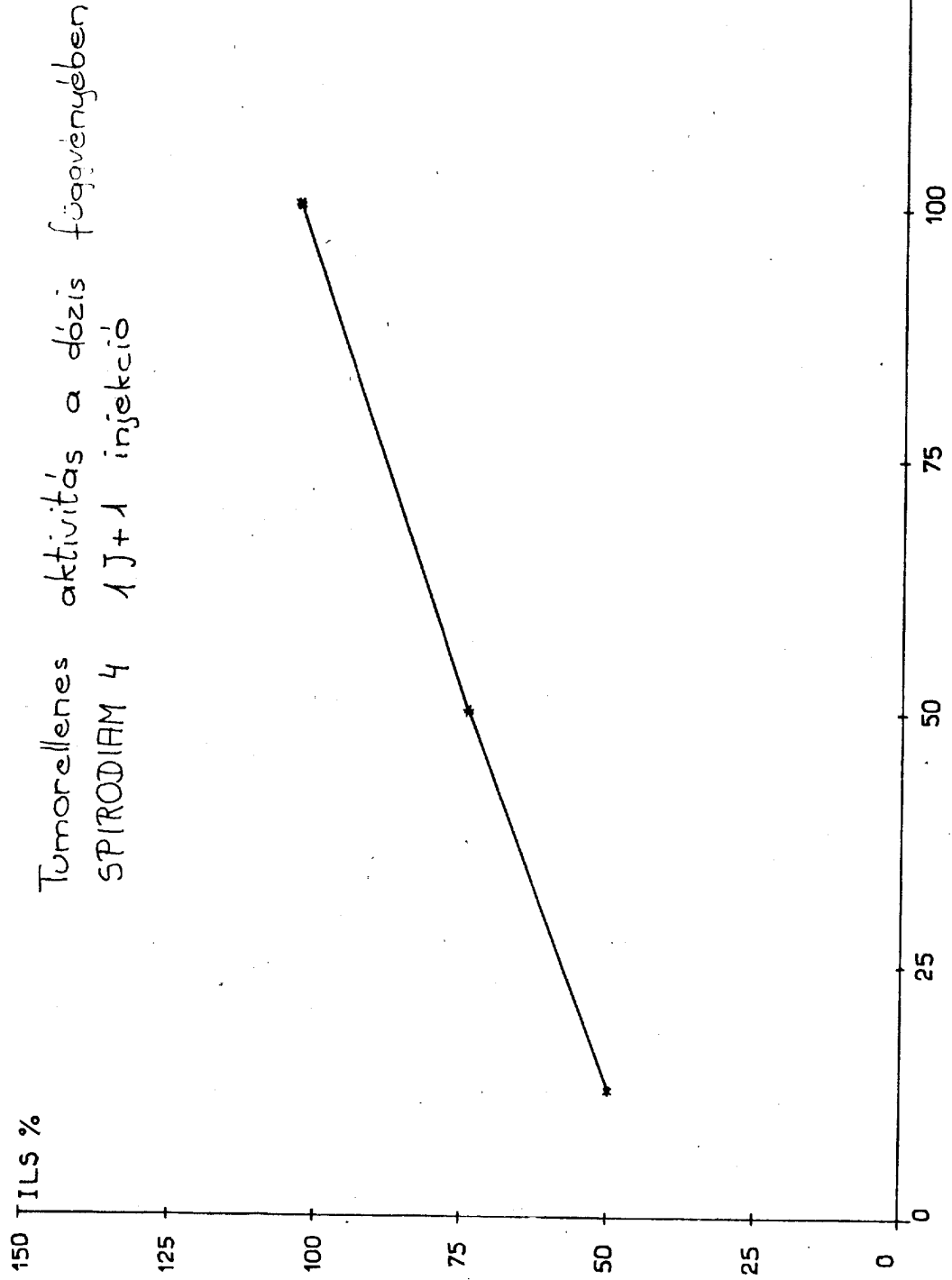


Tumorelleses aktivitás a dózis függvényében
SPIRODIAM 3
1 J+1 injekció

189.371
Nemzetközi osztályjelzet: C 07 F 9/65

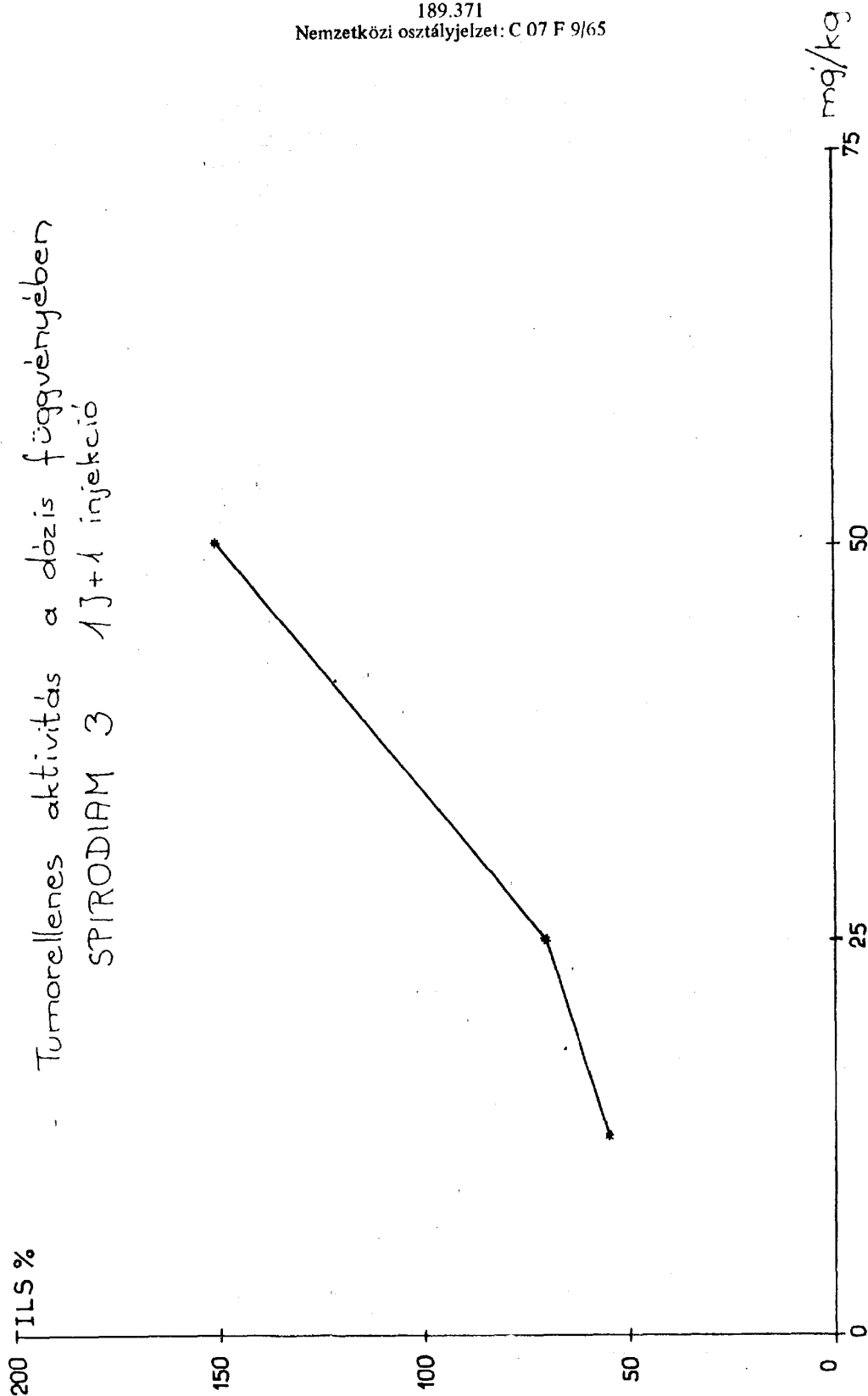


4. Ábra



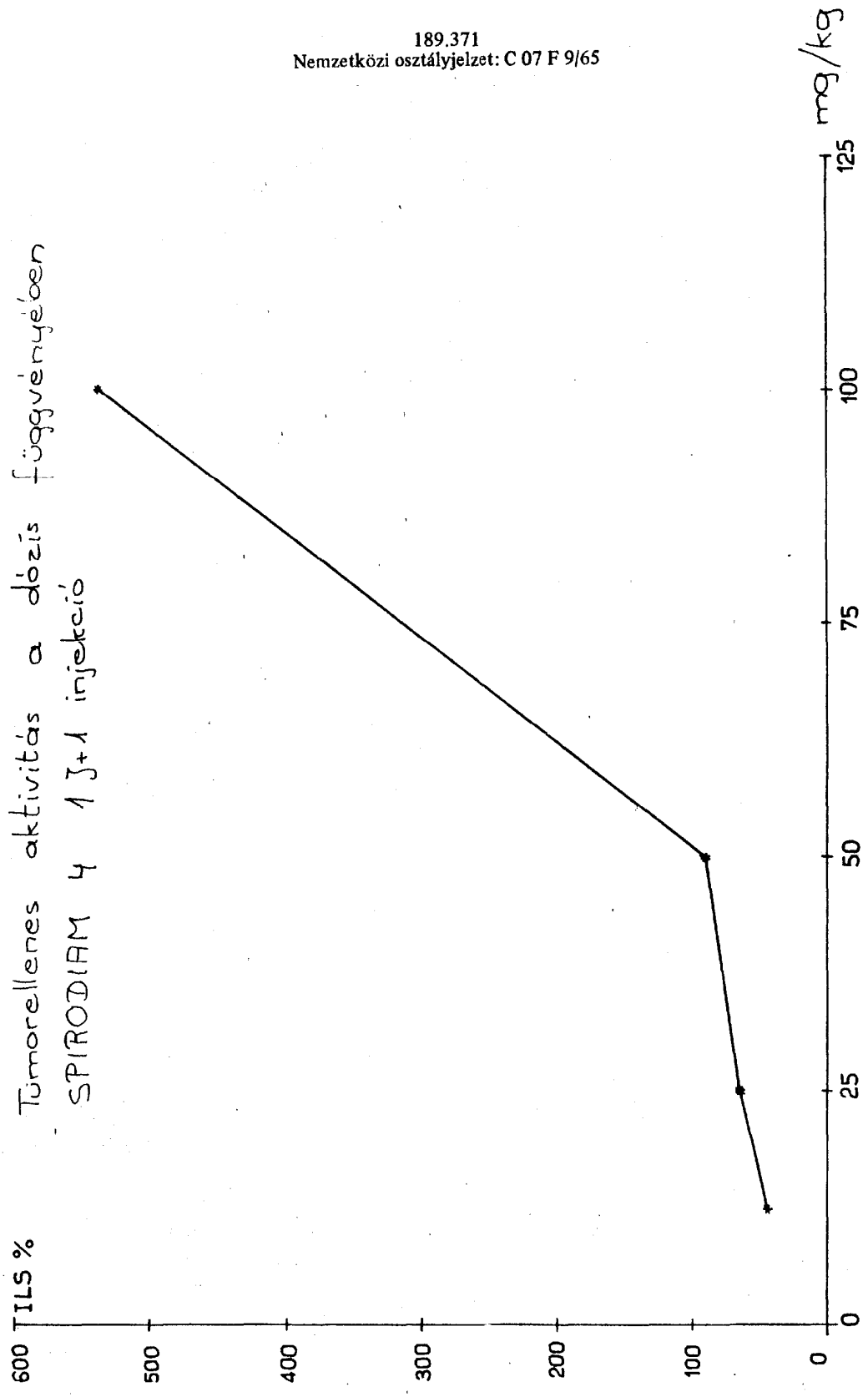
5. Ábra

Tumorelleses aktivitás a dózis függvényében
SPIRODIAM 3 1J+1 injekció

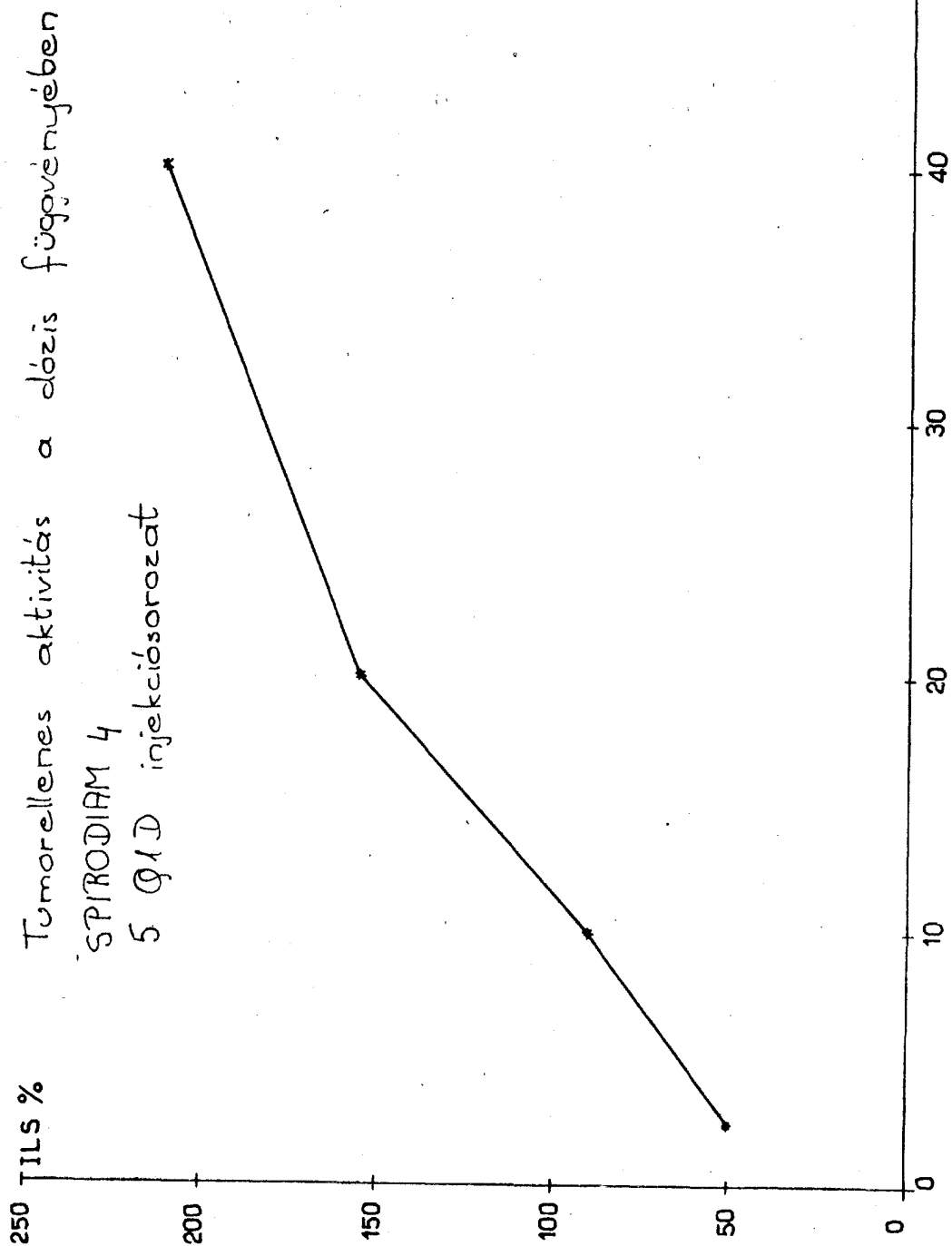


6. Ábra

Tumorelleses aktivitás a dózis függvényében
SPIRODIAM 4 1J+1 injekció

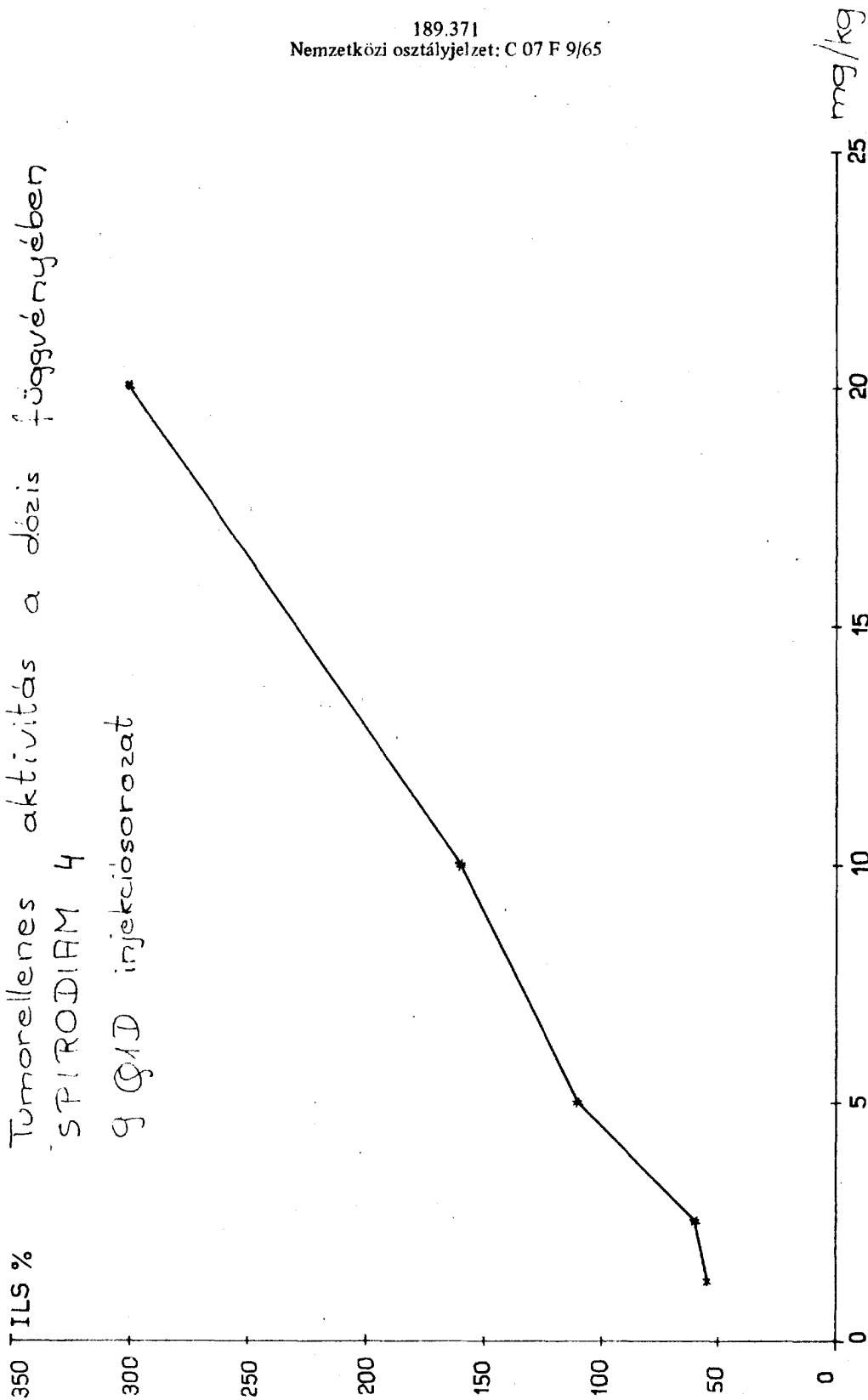


7. Ábra



8. Ábra

Tumorelleses aktivitás a dózis függvényében
SPIRODIAM 4
9 Q1D injekciósorozat



9. Ábra